



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"UTILIDAD CLÍNICA DEL MARCADOR TUMORAL CA 15.3 EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3  
DEL CMN LA RAZA"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:  
DRA. IMELDA AVALOS GÓMEZ**

**ASESOR:  
DRA. MA GUADALUPE CARRILLO MONTES**



**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2011.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**



**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
Directora de Educación e Investigación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"

**CMN "La Raza"**  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN

**Dra. María Guadalupe Veloz Martínez**  
Jefe de División de Investigación en Salud.  
Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**Dra. Ma Guadalupe Carrillo Montes**  
Profesora Titular de la Especialidad en Patología Clínica  
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**Dra. Ma Guadalupe Carrillo Montes**  
Asesor de Tesis  
Hospital de Gineco-Obstetricia No.3  
Centro Médico Nacional "La Raza"

**Dra. Imelda Avalos Gómez**  
Investigador Principal  
Médico Residente de Tercer Año de Patología Clínica  
Hospital General Gaudencio González Garza CMN "La Raza"



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3504  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 08/07/2011

**DRA. MA. GUADALUPE CARRILLO MONTES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Utilidad Clínica del Marcador Tumoral CA 15.3 en Cáncer de Mama en el Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del CMN "La Raza"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3504-10

ATENTAMENTE

  
**DR. GILBERTO TENA ALAVEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3504

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIA

*A Dios, Eduardo e Israel Camela, con ustedes siempre,  
sin ustedes nunca.*

## ÍNDICE

Portada .....	1
Resumen.....	6
Antecedentes.....	8
Justificación.....	16
Planteamiento del Problema.....	16
Objetivos.....	17
Material y métodos .....	18
Criterios de Selección.....	19
Definición de las Variables.....	20
Análisis estadístico.....	22
Metodología.....	22
Aspectos Éticos.....	22
Gráfica de Gant .....	23
Resultados .....	24
Discusión .....	29
Conclusión .....	30
Bibliografía.....	31
Anexos.....	33
Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos.....	33

## RESÚMEN:

**ANTECEDENTES.** En los últimos años, el cáncer de mama en México se ha convertido en un problema de salud pública y un serio desafío para el sistema de salud. A partir del 2006, la mortalidad de dicha causa supera la del cáncer cervicouterino como principal causa de muerte por tumores malignos. El diagnóstico del cáncer de mama depende de una combinación de exámenes clínicos, pruebas de anatomía patológica y estudios de imagenología que proporcionan información pronóstica y predictiva pertinente, el objetivo principal del diagnóstico es distinguir con exactitud entre las lesiones mamarias benignas y malignas y entre las lesiones invasoras y las no invasoras, para así brindar una atención oportuna y apropiada. El marcador tumoral sérico más empleado en el cáncer de mama es el CA 15.3 como complemento en el diagnóstico de las metástasis, en el monitoreo de la respuesta a la terapéutica endocrina o a la quimioterapia en la enfermedad avanzada. Además Interviene en la proliferación, apoptosis, invasión y transcripción celular. En general aproximadamente el 40-50% de las enfermas que van a desarrollar metástasis tendrán una elevación previa de CA 15.3 con una anticipación de 3 a 18 meses.

**OBJETIVO.** Conocer la utilidad clínica del marcador tumoral CA 15.3 en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza”.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se analizaron los expedientes de todas las pacientes a las que se les solicitó determinación sérica del marcador tumoral CA-15, con diagnóstico de Cáncer de Mama, en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010. Se realizó la revisión y recolección de datos en cuanto a diagnóstico histopatológico, presencia de metástasis, resultado de la prueba y correlación clínica. Los resultados se analizaron con estadística descriptiva y se utilizó Coeficiente de Correlación de Pearson.

## **RESULTADOS:**

Se revisó un total de 390 determinaciones séricas del marcador tumoral CA 15.3, de las cuales solamente 50 correspondieron a pacientes con cáncer de mama, se encontró que si existe asociación clínica entre los niveles séricos de CA 15.3 en las pacientes que presentan metástasis con determinaciones repetidas y en el estadio clínico IIA, así mismo con el tipo histológico carcinoma lobulillar infiltrante con un valor de r de Pearson de .56 y una  $p < 0.01$  significativamente estadística lo cual nos dice que a mayor tiempo de evolución y presencia de metástasis los valores del marcador tumoral CA 15.3 se elevan.

## **CONCLUSIÓN:**

La utilidad clínica del marcador tumoral CA 15.3 se demostró es en pacientes con diagnóstico establecido de Cáncer de mama que presentan metástasis y en el estadio IIA.

**PALABRAS CLAVE.** Cáncer de mama, marcadores tumorales, CA 15.3, metástasis.



## **ANTECEDENTES.**

En los últimos años, el cáncer de mama en México se ha convertido en un problema de salud pública y un serio desafío para el sistema de salud. A partir del 2006, la mortalidad de dicha causa supera la del cáncer cervicouterino como principal causa de muerte por tumores malignos, asimismo, se ha colocado como la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años, sólo detrás de la Diabetes Mellitus <sup>(1)</sup>. La mayor frecuencia del cáncer de mama en México es en los estados del norte y centro del país donde el nivel socioeconómico y cultural de las mujeres es más elevado, en los estados donde predomina la población indígena y el nivel socioeconómico es menor la frecuencia es más baja, lo que sugiere que los factores ambientales y el estilo de vida, particularmente la alimentación tiene un papel muy importante en la evolución del cáncer de mama. La edad de presentación es desde la segunda década de la vida y la frecuencia se incrementa rápidamente hasta alcanzar la máxima entre los 40 y 54 años. Existe riesgo considerable cuando hay antecedente de cáncer de mama, cuando la neoplasia se manifestó en edad premenopáusica o en forma bilateral, familiares de primer grado de consanguinidad lo cual aumenta 1.5 a 3 veces respecto a la población en general; si son varios familiares consanguíneos afectados el riesgo puede elevarse 5 a 9 veces más <sup>(2)</sup>. Se estima que al menos un 5% de todos los casos de cáncer de mama presentan un componente hereditario, directamente relacionado con mutaciones en línea germinal en genes de transmisión autosómica dominante. Las mutaciones en BCRA 1 (localizado en el cromosoma 17) y BCRA 2 (localizado en el cromosoma 13) se asocian con la mayor proporción en cáncer de mama hereditario, ambos genes son de alta penetrancia, es decir, un porcentaje elevado de los individuos que han heredado una mutación presenta la enfermedad a lo largo de su vida; se ha estimado que la fracción de pacientes con cáncer de mama causada por mutaciones en estos genes es de 1-2% para cada gen. El mantenimiento de la estabilidad del genoma requiere que las células se dupliquen y dividan su genoma de forma precisa, la proteína ATM tiene un papel crucial en la detección temprana de estas lesiones y la subsiguiente respuesta que incluye la fosforilación de sustratos implicados en la reparación del

ADN, la activación de los puntos de control del ciclo celular o la apoptosis, en individuos con mutaciones del gen ATM el riesgo de cáncer de mama se estima en un 11% a los 50 años de edad y un 30% a los 70 años de edad. Los polimorfismos comunes o las variantes en los genes COMT, CYP1A1, el gen del factor TGF-beta-1 o las repeticiones en la secuencia del gen AR del receptor de andrógenos confieren pequeños riesgos de cáncer de mama (3).

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. La distribución de los tipos histológicos de cáncer de mama corresponde a: Carcinoma in situ dentro de los cuáles se encuentran el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ; y Carcinoma invasor que incluye: carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma tubular o cribiforme infiltrante, carcinoma coloide o mucinoso infiltrante, carcinoma medular infiltrante y carcinoma papilar infiltrante (4). Recientemente dentro de la clasificación molecular del cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o usencia de expresión del receptor de estrógeno (RE). El perfil de expresión reveló que dentro de los tumores RE+ existen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE- comprenden también dos subtipos: HER2 y tipo basal. Estos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío. Esta clasificación ha mostrado la relación entre los microarreglos de cADN y el comportamiento clínico de estos tumores y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades de adyuvancia. El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos (5,6).

El diagnóstico del cáncer de mama depende de una combinación de exámenes clínicos, pruebas de anatomía patológica y estudios de imagenología que proporcionan información pronóstica y predictiva pertinente, el objetivo principal

del diagnóstico es distinguir con exactitud entre las lesiones mamarias benignas y malignas y entre las lesiones invasoras y las no invasoras, para así brindar una atención oportuna y apropiada. El diagnóstico clínico se refiere a un diagnóstico basado en la combinación del interrogatorio, los resultados de la exploración clínica de las mamas y los resultados de los estudios de imagenología (mastografía y ultrasonido mamario); el diagnóstico anatomopatológico, también llamado diagnóstico tisular o histopatológico, se refiere a un diagnóstico basado en las características microscópicas de las células o los tejidos que permiten clasificar adecuadamente una lesión, la interpretación de estos resultados constituye el diagnóstico definitivo. Los resultados anatomopatológicos deben correlacionarse con el resto de la información, tal como los hallazgos clínicos y los resultados de los estudios de imagenología para evaluar la concordancia y conocer el estadio de la enfermedad para formular pronóstico y optar entre las diversas modalidades de tratamiento curativo y paliativo. La mastografía diagnóstica es un complemento de la exploración física para evaluar a las mujeres con signos y síntomas de cáncer de mama y proporciona una evaluación más exacta del tamaño y la extensión del cáncer en las mujeres en quienes ya se hizo el diagnóstico y proporciona información adicional sobre la mama contralateral porque un porcentaje pequeño pero significativo de las mujeres con cáncer de mama (3-5%) presentar cáncer sincrónico o metacrónico (7,8).

El ultrasonido puede emplearse como prueba de tamizaje o como prueba diagnóstica, en las mujeres con una masa palpable en la mama o un síntoma focal, el ultrasonido puede ser útil para una evaluación más amplia de los hallazgos clínicos ya que permite distinguir quistes simples de masas sólidas, calcular las probabilidades de que una masa sólida sea maligna y dirigir la obtención de muestras de tejido para diagnóstico anatomopatológico (9).

La evaluación de la enfermedad metastásica en las pacientes con cáncer de mama primario es un componente de la estadificación; en éste estadio los síntomas pulmonares, osteomusculares y abdominales pueden originar presunción clínica de enfermedad metastásica y motivar una investigación diagnóstica, pudiendo ser de utilidad las radiografías de tórax y la ultrasonografía hepática.

La proporción de metástasis detectadas mediante las técnicas de imagenología es casi nula en las pacientes con cáncer de mama en estadio I o II (0.5%), pero aumenta drásticamente en las pacientes con cáncer estadio III (8-40%) <sup>(10)</sup>.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama es capaz de reducir hasta un 30% la mortalidad en mujeres mayores de 50 años; pero no hay suficiente evidencia de que sea eficaz en las mujeres menores de 50 años. Los factores pronósticos aprecian dos factores de la enfermedad: la capacidad de los tumores a responder a un tratamiento y la influencia de un tratamiento médico adyuvante en la supervivencia de las pacientes operadas. Estos factores pronósticos pueden ser de tres clases: Clínicos como la edad, embarazo, TNM; Morfológicos como son la afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico y Bioquímicos que incluyen receptores hormonales y marcadores de proliferación <sup>(11)</sup>.

Actualmente los principales marcadores pronósticos son: Marcadores histológicos como los grados histológicos y nucleares que nos indiquen las enfermas con mayor o menor grado de recidivar; Receptores de hormonas esteroideas como lo son la presencia o ausencia de receptores de estrógenos; Receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) el cual guarda una relación inversa con los receptores de estrógenos y directa con el grado histológico en pacientes con ganglios axilares positivos mientras que cuando no están invadidos la correlación es inversa con los receptores de la progesterona siendo un indicador de recidiva precoz; Oncogenes como el Her-2/neu de la familia de los c-erb con un mayor índice de recidivas y menor tiempo de sobrevida. La sobreexpresión del Her2/neu se asocia con cánceres de mama de crecimiento más rápido, más agresivos y con mayor probabilidad de recaídas pos-tratamiento <sup>(12)</sup>. Otro factor pronóstico importante es el uso de los marcadores tumorales que surgen para el pronóstico a tiempo de los procesos oncológicos y como una forma de seguimiento y tratamiento de la patología del cáncer. Los marcadores tumorales fueron originalmente definidos como sustancias que pueden ser medidas cuantitativamente, por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos en tejidos y fluidos biológicos para identificar la presencia de un cáncer y posiblemente el órgano del que reside. La naturaleza del marcador tumoral es diversa, desde un

ácido nucleico (AND o ARN), un péptido, una proteína, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación, entre otros medibles por una técnica adecuada. Los marcadores tumorales séricos son aquellos detectados en sangre periférica de pacientes con cáncer y son un recurso ideal para la detección de células tumorales diseminadas. En 1846, Bence-Jones, describe la precipitación de una proteína en orina de enfermos con melanoma. Esta proteína resulta ser una inmunoglobulina monoclonal de cadena ligera, identificada como el primer marcador de cáncer. Muchos años después entre 1928 y 1968, se identificaron numerosas hormonas, enzimas, isoenzimas y otras proteínas que en condiciones de malignidad alteran sus concentraciones en los fluidos corporales. Entre 1963 y 1965 se descubrieron los dos marcadores más utilizados en la actualidad para hepatoma y cáncer colorrectal, éstos son la alfafetoproteína y el antígeno carcinoembrionario. Entre 1975 y la década de los ochenta, la tecnología de los anticuerpos monoclonales facilitó el descubrimiento de una nueva gama de marcadores tumorales como las glicoproteínas CA 125, CA 15.3, CA 19.9 y el Antígeno prostático específico. Un marcador tumoral sérico idealmente debe ser una sustancia producida por la célula neoplásica o cuya regulación esté bajo su control, que refleje su aumento en la actividad proliferativa y que permita determinar la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno debe además: estar presente en los tumores, ser secretado por ellos, ser detectable en sangre, ser cuantificable de forma fácil y reproducible, no estar regulado por procesos no tumorales, correlacionarse con el desarrollo de la lesión maligna, tanto en presencia como en ausencia de tratamiento. A la fecha no se han reportado marcadores tumorales con sensibilidad y especificidad suficientes para emplearse de forma general e infalible en diagnóstico precoz de cáncer. Los marcadores tumorales séricos más utilizados para el cáncer de mama con el antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno hidrato de carbono (CA-15.3) y el antígeno polipeptídico tisular (TSP). El más utilizado en la actualidad es el CA-15.3, que parece mostrar mayor sensibilidad que el CEA. Se estima que la positividad de los títulos séricos para éste marcador en el cáncer de mama (>38 U/mL) se sitúa en torno al 30% y se incrementa a medida que aumenta el estadio

tumoral. Se ha descrito que la elevación del marcador CA 15.3 es el primer signo de recurrencia en el 70% de los pacientes con recurrencia tumoral, también se ha señalado su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de mama metastásico (13,14,15).

El CA-15.3 se utiliza como complemento en el diagnóstico de las metástasis, en el monitoreo de la respuesta a la terapéutica endocrina o a la quimioterapia en la enfermedad avanzada. El CA 15.3 no es específico para el cáncer de mama ya que una proporción de pacientes con cáncer de próstata, ovario y páncreas también presentan elevación en los niveles de esta mucina. El 50% de los pacientes con cáncer de mama en estadio IV y entre el 10 y 20% en estadio II presentan valores elevados. Los niveles elevados de CA 15.3 están asociados a un pronóstico desfavorable y progresión de la enfermedad (16). Actualmente la aplicación clínica del CA 15.3 se ha reducido a la monitorización de la evolución de enfermas con cáncer de mama metastásico, principalmente en los estadios II y III, en las que aumenta en un 75-80%, así como la detección precoz de la recaída con una sensibilidad y especificidad mayor que el CEA. Incluso el CA 15.3 tiene valor como marcador para determinar la respuesta al tratamiento. En el cáncer de mama existe riesgo de recidiva incluso 30 años después de un tratamiento primario, aunque la mayoría de las recaídas tienen lugar dentro de los primeros 2 a 3 años después de un tratamiento primario; recaídas antes de los 2 años son raras. En general aproximadamente el 40-50% de las enfermas que van a desarrollar metástasis tendrán una elevación previa de CA 15.3 con una anticipación de 3 a 18 meses (17). Diversos estudios han realizado la comparación de la utilidad de los marcadores CA 15.3 y CA 27.29 sin embargo no se justifica su cuantificación simultánea ya que el marcador tumoral CA 27.29 no ofrece más ventajas sobre el marcador CA 15.3. La determinación de marcadores tumorales como cribado poblacional para la detección precoz de tumores o como establecimiento de pronóstico en tumores o lesiones incipientes, no tiene ninguna utilidad (18). Sin embargo en los tumores mamarios se relacionan con el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar, metástasis a distancia y grado histológico y se comportan, además y tras análisis multivariado, como un factor

pronóstico independiente del intervalo libre de enfermedad, tanto en el grupo considerado globalmente, como en los tumores con axila positiva. Al ser una glucoproteína transmembrana localizada en la superficie apical celular se expresa anómalamente en muchos tumores. Interviene en la proliferación, apoptosis, invasión y transcripción celular, correlacionándose directamente con los genes del factor de necrosis tumoral (FNT), quinasa serina/treonina RAF1 y la metaloproteasa de matriz 2 (MMP2). A nivel proteico se relaciona con el gen c-myc y la AKt fosforilada. Su fragmento C-terminal interacciona con el receptor de estrógenos alfa, siendo este hecho estimulado por el estradiol, lo que induce el crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Asimismo inhibe la agregación celular mediada por la caderina E y la acción citotóxica de las células K. Otros factores que intervienen en la regulación del CA 15.3 son la proteinquinasa C delta y la interleucina 7, actúa además como oncogen, favoreciendo la transformación tumoral y está involucrado en la regulación de la transcripción a través del factor NF-kappa B, así como en el bloqueo de la beta catenina. En las células transformadas el CA 15.3 impide la diferenciación y función de las células dendríticas y favorece la ineficacia del sistema inmune, la sobreexpresión de las proteínas del CA 15.3 se asocia con un mayor comportamiento metastásico y ello es consecuencia del patrón genético modulado por ciertos polimorfismos (19,20).

En consecuencia niveles elevados de CA 15.3 predicen una pobre respuesta a la quimioterapia primaria en cáncer de mama. La persistencia de los niveles elevados, post-quimioterapia, en conjunto con la presencia de invasión linfovascular y positividad de HER2 predicen una reducción de la supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama (21). En la actualidad alrededor del 70% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tiene una sobrevida de 5 años; dentro de las recomendaciones del grupo europeo respecto a la utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer de mama se encuentran la determinación serial de CA 15.3 para la detección temprana de recurrencia o enfermedad metastásica, ya que los niveles elevados de CA 15.3 indican la necesidad de realizar estudios de imagenología en el 40 a 55% de los pacientes

que reciben tratamiento. La detección temprana de metástasis tiene dos vertientes: el diagnóstico oportuno y la posibilidad de iniciar tratamiento adecuado. Otra aplicación importante es la monitorización de la respuesta al tratamiento. Pacientes con remisión usualmente tienen decremento en los niveles, mientras que en enfermedad progresiva generalmente se encuentran niveles elevados de CA 15.3. Debe tenerse en cuenta que los cambios bioquímicos frecuentemente preceden a los cambios radiológicos, esto permite la instalación temprana de una terapia efectiva, un cambio de terapia o la instalación de una mejor terapia paliativa (22).



## **JUSTIFICACIÓN.**

En los últimos años el cáncer de mama en México supone todo un reto ya que se ha convertido en un problema de salud pública. La mortalidad ha llegado a superar a la del cáncer cervicouterino afectando principalmente a mujeres en edad productiva por lo que es necesario realizar una detección temprana y oportuna por las graves implicaciones que supone la sobrevida de las pacientes, sin embargo en nuestro país el diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad. En nuestra UMAE el cáncer de mama es uno de los principales motivos de consulta oncológica, por lo que es necesario realizar acciones encaminadas al diagnóstico temprano y a la detección de la enfermedad metastásica; además de la histopatología y el diagnóstico imagenológico, el laboratorio cuenta con pruebas de gran ayuda como lo es el marcador tumoral CA 15.3 que se considera es útil en el diagnóstico de enfermedad metastásica así como la monitorización del tratamiento, siendo una opción factible en cuanto a costo-beneficio. El presente trabajo se realiza con la finalidad de establecer dicha utilidad en pacientes con cáncer de mama de nuestra unidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es la utilidad clínica del marcador tumoral Ca 15.3 en pacientes con Cáncer de Mama del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza”?

## **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la utilidad clínica del marcador tumoral CA 15.3 en pacientes con cáncer de mama del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del periodo de enero del 2009 a diciembre del 2010.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

1. Correlacionar los niveles séricos del marcador tumoral CA 15.3 con los estadios clínicos de las pacientes con cáncer de mama.
2. Correlacionar los niveles séricos de marcador tumoral CA 15.3 con la presencia de metástasis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Diseño observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

### **PROGRAMA DE TRABAJO.**

El presente estudio se realizó en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” con atención especializada en tercer nivel de la población derechohabiente de la zona Norte del Distrito Federal, el cual cuenta con servicio de Oncología y con un Laboratorio Clínico de Hormonas, así como un archivo histórico que sirvió de base para la realización de ésta investigación.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

-Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les solicitó determinación de CA 15.3

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les solicitó determinación de CA 15.3, con expedientes incompletos.

-Pacientes con diagnóstico de otro tipo de cáncer al momento de la determinación sérica de CA 15.3

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:**

### **1.- CANCER DE MAMA.**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** es el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Pacientes que cuenten con Diagnóstico Histopatológico de Cáncer de mama en el expediente clínico.

**TIPO DE VARIABLE:** Dicotómica

**ESCALA DE MEDICIÓN:** Pacientes con cáncer de mama  
Pacientes sin cáncer de mama

### **2.- DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** hallazgo de alteraciones celulares, tejidos y órganos por medio de métodos como tinciones, histoquímica e inmunohistoquímica para el diagnóstico de cáncer.

**DEFINICION OPERACIONAL:** hallazgos de alteraciones celulares y de tejidos por medio de métodos como tinciones, histoquímica e inmunohistoquímica para el diagnóstico de cáncer de mama.

**TIPO DE VARIABLE:** Nominal

**ESCALA DE MEDICIÓN:** Tipo histológico.

### **3.- PRESENCIA DE METASTASIS.**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Propagación de células malignas a un órgano distinto del que se inició.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Propagación de células malignas a un órgano distinto a las glándulas mamarias.

**TIPO DE VARIABLE:** Dicotómica

**ESCALA DE MEDICIÓN:** Si hay metástasis  
No hay metástasis

#### **4.- NIVELES DE CA 15.3.**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** es un antígeno circulante relacionado con el cáncer de mama identificado por dos anticuerpos monoclonales distintos.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** antígeno circulante identificado por dos anticuerpos determinado por el método de quimioluminiscencia y se expresa en U/mL

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa continua

**ESCALA DE MEDICION:** U/mL (0-38 U/mL)

#### **5.- UTILIDAD CLÍNICA:**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** propiedad de una prueba que adquiere condición de valor y es de interés para una patología determinada.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** propiedad de la prueba sérica de CA 15.3 mayor de 3 U/mL en cáncer de mama.

**TIPO DE VARIABLE:** Dicotómica.

**ESCALA DE MEDICIÓN:** Es útil

No es útil

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó el análisis con medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas continuas, porcentajes en variables nominales y pruebas de correlación como el coeficiente de correlación de Pearson.

### **METODOLOGÍA.**

El presente estudio se realizó en el Laboratorio Clínico del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza”, se realizó la revisión y la recolección de datos del archivo histórico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que cumplieran con los criterios de selección y se anotaron en la hoja de captura de datos del periodo comprendido del enero del 2009 a diciembre del 2010.

En la primera semana de Agosto del 2011 se realizó el análisis de resultados obtenidos.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente estudio respetó la confidencialidad de los pacientes y no interfirió en el tratamiento y/o manejo médico, se apegó a las normas éticas y los principios estipulados según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, además de las Enmiendas de la Declaración de Helsinki, el Código de Núremberg y el Informe de Belmont, basados en ello no se requirió de hoja de Consentimiento Informado.

**GRAFICA DE GANT.**

PROCEDIMIENTOS	ENERO 2011	FEBRERO 2011	MARZO 2011	ABRIL 2011	MAYO 2011	JUNIO 2011	JULIO 2011
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA							
ELABORACIÓN PROTOCOLO							
REGISTRO PROTOCOLO							
RECOLECCIÓN DE DATOS ARCHIVO HISTÓRICO							
RESULTADOS DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES							
IMPRESIÓN Y PUBLICACIÓN							



## RESULTADOS

Se realizó la revisión del archivo histórico de las determinaciones séricas de CA 15.3 del laboratorio de hormonas del Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del CMN “La Raza”, en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010, con un total de 390 pruebas séricas realizadas, encontrándose los siguientes resultados:

Durante el periodo estudiado se realizaron 390 determinaciones séricas de CA 15.3, de las cuáles 50 (13%) correspondieron a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama al momento de la determinación sérica, 70 (18%) con diagnóstico de Cáncer de ovario, 15 (4%) con diagnóstico de otras neoplasias, 18 (5%) otras patologías, 13 (3%) con diagnóstico de embarazo de alto riesgo, y 224 (57%) con datos incompletos (ver gráfica 1).

De los 50 expedientes que cumplían con los criterios de selección, 25 (50%) con cáncer de mama derecha, 24 (48%) con cáncer de mama izquierda y 1 (2%) con cáncer de mama bilateral. (Ver grafica 2).

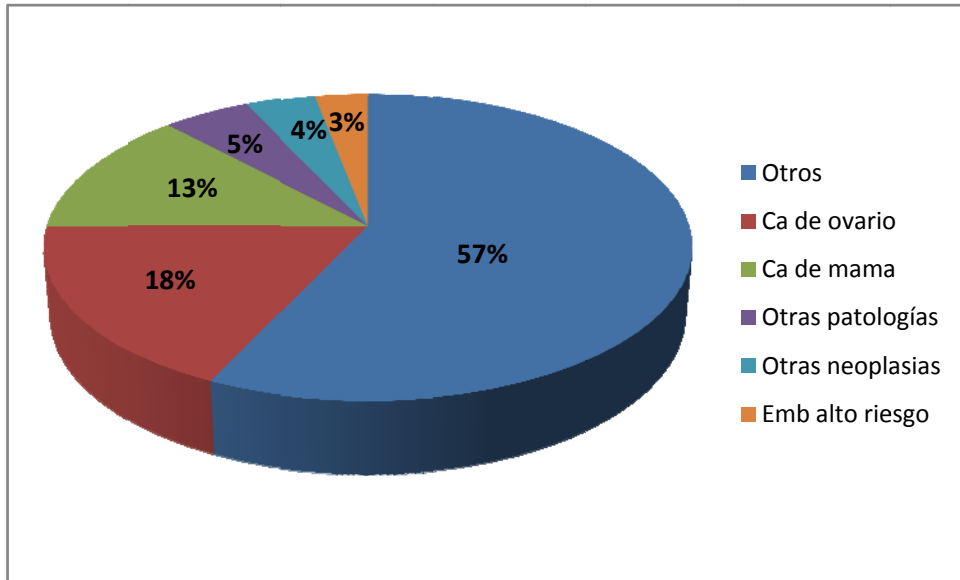
Dentro del tipo histopatológico 40 (80%) correspondió a Carcinoma ductal infiltrante, 9 (18%) Carcinoma lobulillar infiltrante y 1 (2%) Carcinoma lobulillar y ductal infiltrante. (Ver gráfica 3).

En cuanto a la presencia de metástasis: 16 (32%) sin presencia de metástasis, 21 (42%) metástasis ósea, 1 (2%) metástasis pulmonar, 1(2%) metástasis a piel, 1(2%) metástasis hepática, 1 (2%) metástasis a SNC, 9 (18%) metástasis en más de un órgano. (Ver gráfica 4).

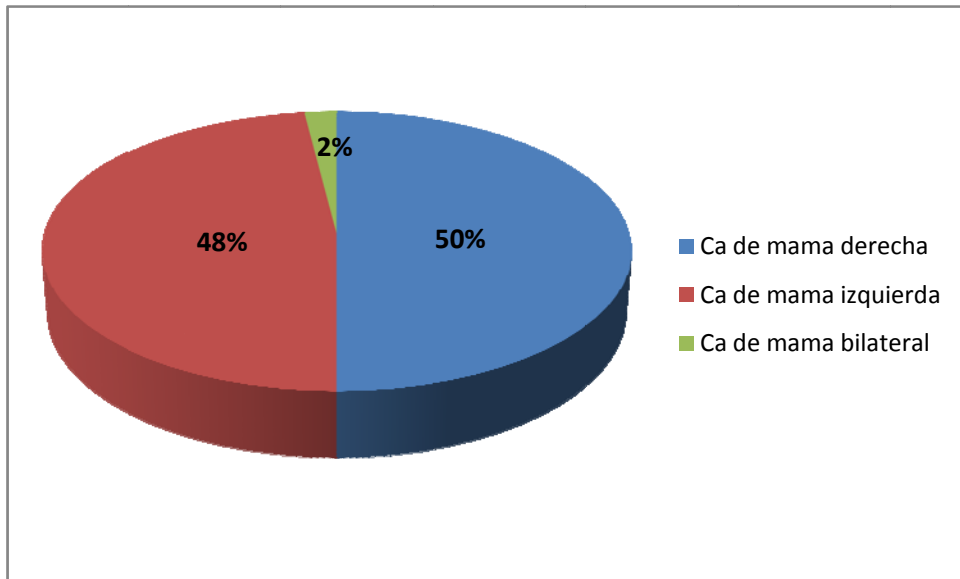
La media general de los valores de CA 15.3 fue de 38 U/mL, con un rango de 5-366 U7mL. Analizando los valores de las determinaciones séricas del marcador tumoral CA 15.3 en cuanto al tipo histológico, el Carcinoma lobulillar infiltrante presentó una media de 63 U/mL (con una  $p < 0.05$ , con suma de rangos wilcoxon)

en relación al resto de los tipos histológicos. En cuanto al resto de variables no se observó diferencia entre el valor de las medias.

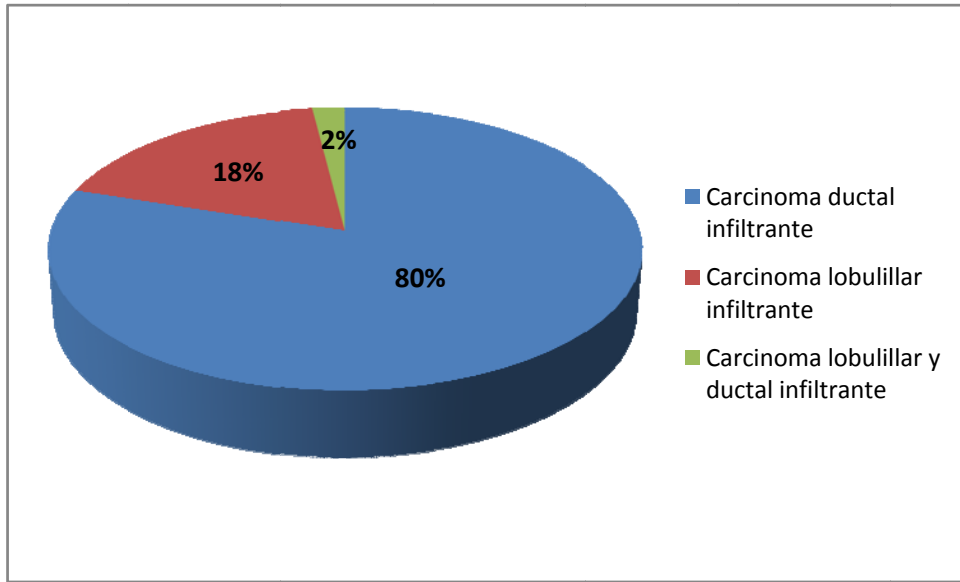
En cuanto al estadio clínico la media de los valores séricos del marcador tumoral CA 15.3 para el estadio IIA fue de 45 U/mL con tendencia a la significancia estadística. A mayor tiempo de evolución y presencia de metástasis los valores del marcador tumoral CA 15.3 se elevan, así mismo a mayor tiempo de evolución los valores se incrementan significativamente (r de Pearson de .56 con una  $p < 0.01$ ). (Ver tabla 1).



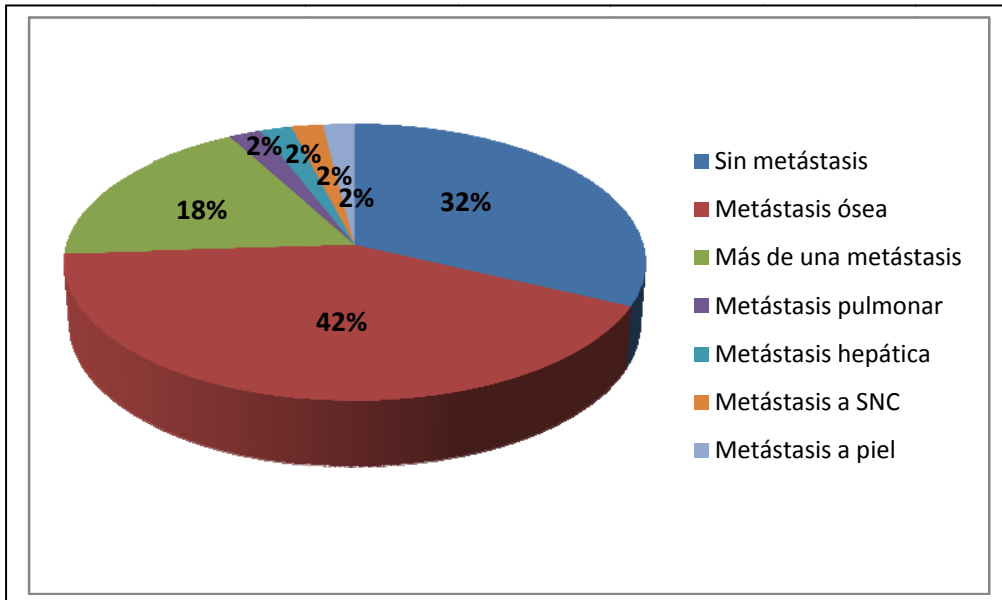
**Gráfica 1. Determinaciones séricas de CA 15.3**



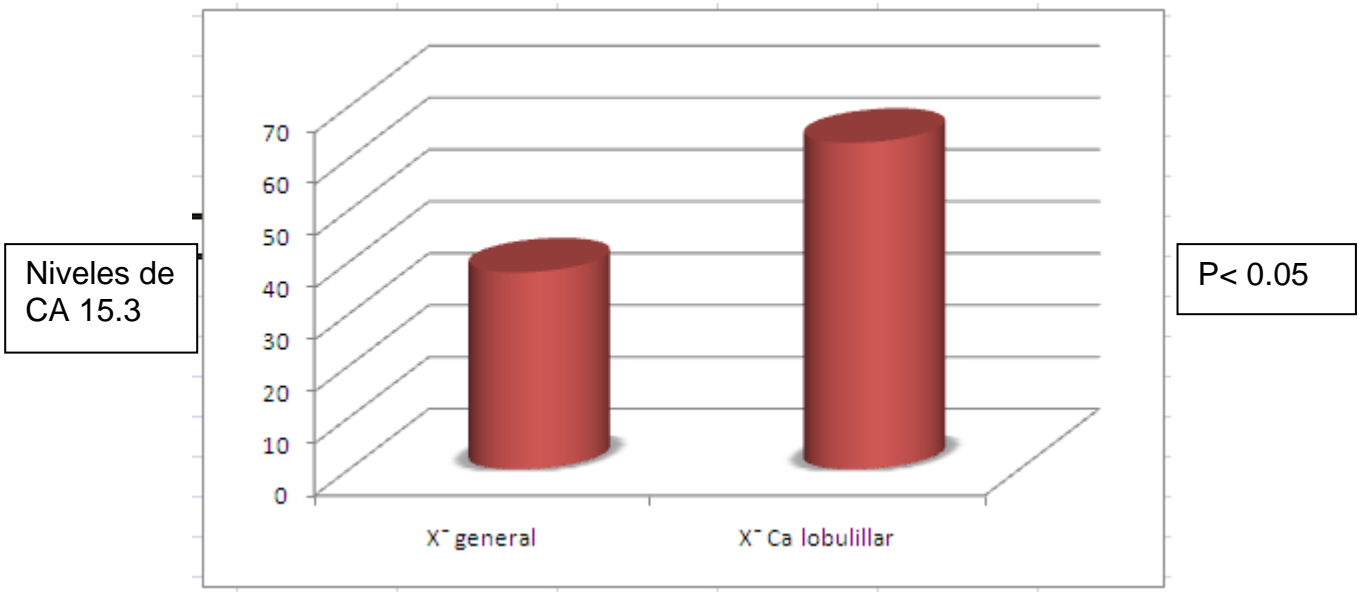
**Gráfica 2. Localización Cáncer de Mama**



**Gráfica 3. Tipo histológico**



**Gráfica 4. Presencia de metástasis**



**Tabla 1.** Se analizaron todos los grupos observándose diferencias estadísticas en la media general y la media por tipo histológico que corresponde al carcinoma lobulillar infiltrante.

**DISCUSIÓN:** la utilización del marcador tumoral CA 15.3 como un indicador pronóstico en pacientes con cáncer de mama se ha reportado ampliamente en la literatura. Se han realizado diversos estudios (15,16,22). En donde se reportan elevaciones del marcador tumoral CA 15.3 incluso antes de encontrar alteraciones radiológicas en pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de mama. En nuestro estudio se correlacionaron los niveles séricos elevados del marcador tumoral CA 15.3 con la presencia de metástasis ya sea en uno o más órganos, lo que nos demuestra su utilidad real como una prueba pronostica en aquellas pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de mama. En nuestro estudio se aprecia claramente que no existe un consenso acerca de la utilidad real de éste marcador tumoral ya que se encontró una alta demanda de su determinación aún en pacientes con diagnósticos diferentes al cáncer de mama como son en pacientes con embarazos de alto riesgo, y en otros tipos de neoplasias demostrándose que en éstas patologías no se elevan los niveles de éste marcador. Según Utrillas Martínez<sup>(17)</sup> en un estudio mencionó que existen elevaciones del marcador tumoral CA 15.3 en estadio II y III, y en nuestro estudio encontramos que los resultados son similares a lo reportado ya que las existen elevaciones del marcador CA 15.3 en estadio II, y en el tipo histológico de carcinoma lobulillar infiltrante.

**CONCLUSIÓN:** La utilidad clínica del marcador tumoral CA 15.3 se aprecia en pacientes con diagnóstico establecido de Cáncer de mama que presentan metástasis, en el estadio IIA y el seguimiento, es por esto que debe prestarse atención especial a su utilización para la adecuada correlación clínica y la optimización de recursos, que favorecerá el manejo y pronóstico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.- Knaul FM, Arreola-Ornelas H. El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social 2009; 51:286-295.
2. - Rodríguez Cuevas S, Capurso García M. Epidemiología del cancer de mama. Ginecol Obstet Mex 2006; 74:585-593.
3. – Orland Díez, Gutierrez-Enriquez Sara, Ramón y Cajal Teresa. Genes de susceptibilidad al cancer de mama. Med Clin 2006; 126(8):304-310.
4. – Cotran R, Kumar V, Collins T. Pathologic Basis of disease. 1999. 6<sup>th</sup> Ed;p1107
- 5.- González Palacios Martínez Fernando. Una nueva modificación en la clasificación TNM del cancer mamario. Rev Esp Patol 2004; Vol 37(3):247-251.
6. – Zepeda-Castilla E, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M, Robles-Vidal C, Maafs-Molina E. Clasificación Molecular del cancer de mama.Cir Ciruj 2008;76:87-93.
- 7.- Roman Shyyan, Shahla Masood, Rajendra A. Badwe, Errico Kathleen, Liberman Laura, Ozmen Vahit. Breast cancer: diagnosis and histopathology. The Breast Journal, Volume 13 Suppl.1,2007 S30-S42.
- 8.- JGM Tienemans, Wobbes T, Hendricks JH, Holland R. The role of mammography in the detection of bilateral primary breast cancer. World J. Surg 1988;12:382-387.
- 9.- Jokich PM, Monticciolo DL, Adler YT.Breast ultrasonography. Radiol Clin Notrh Am. 1992;30(5):993-1009.
- 10.- Myers RE, Johnston M, Pitchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging test in primary breast cancer. CMAJ.May 15,2001;164(10).
- 11.- Aguilar Esther, De la Flor Miriam, Ballesteros Monica, Miralles María. Evaluación de los factores pronósticos del cancer de mama. Ginecología Clínica y Quirúrgica. 2001;2(4):200-203.
- 12.- San Miguel A, González Blanco I, García Iglesias R, Alonso AB, Medrano Martín E, Martín Gil F. Factores pronósticos del cancer de mama y oncogen Her2/neu. Rev Electron Biomed 2006;2:72-88.
- 13.- Cruz Tapias Andrea, Villegas Galvez Eugenia, Ramírez Clavijo Rocío. Fundamento biologic y aplicacion clínica de los marcadores tumorales séricos. Rev Cienc. Salud. Bogotá (Colombia) 6 (2):85-98.



- 14.- Rubial Morell A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. Med Clin (Barc) 2002;118:750-756.
- 15.- Suárez A. Martín. Díaz L. Alonso, Alvarez Ordiz I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Aten Primaria 2003;32(4):227-239.
- 16.- Coronato Silvia, Laguens Graciela, Spinelli Osvaldo, Di Girolamo Wanda. Marcadores tumorales en cancer de mama. Medicina (Buenos Aires) 2002;62:73-82.
- 17.- Utrillas Martínez Cristina, M. del Val-Gil José, López-Bañeres Manuel, Rebollo López Javier, Minguillón Serrano Antonio, González Penabad Magín, Bermejo Zapatero Antonio, Sanz Gómez manuel, Muniesa Soriano José. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cancer de mama? Revisión de 196 casos.
- 18.- Canché Chan Juan, Simón Domínguez Jesús. Utilidad de los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29 en pacientes con carcinoma mamario. Rev Mex Patol Clin, Vol. 52,(3):139-144.
- 19.- Rubial A, Sánchez Salmón A, Garrido M, Bogdan Ciobotaru A, Arias J.I. CA 15.3 sérico y proliferación celular en carcinomas ductales infiltrantes de mama. Rev Esp Med Nucl. 2007;26(6):367-371.
- 20.- Rubial A, Garrido Pumar M, Arias J.I. Concentraciones séricas preoperatorias de antígeno carbohidratado 15.3 y antígeno carcinoembrionario y características clinic-biológicas tisulares de los carcinomas mamarios. Rev Esp Med Nucl. 2006;25(3):180-183.
- 21.- Al-azawi Dhafir, Kelly Gabrielle, Myers Eddie, W McDermont Enda, DK Hill Arnold, Duffy Michael, O Higgins Niall. CA 15.3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer. BMC Cancer 2006, 6:220.
- 22.- Molina rafel, Barak Vivian, Van Dalen Arie, Duffy Michael, Einarsson Roland, Gion Massimo, Goike Helena, Lamerz Rolf, Nap Marius, Söletormos György, Steiber Petra. Tumor Markers in Breast Cancer European Group on Tumors Markers Recommendations. Tumor Biol 2005;26:281-293.

ANEXO 1  
**HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS**

“UTILIDAD CLÍNICA DEL MARCADOR TUMORAL CA 15.3 EN CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3 DEL CMN LA RAZA”

Nombre \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_  
Afiliación: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Fecha del diagnóstico \_\_\_\_\_

**TIPO DE CANCER DE MAMA:**

Diagnóstico histopatológico: \_\_\_\_\_  
Estirpe: \_\_\_\_\_  
Estadio: \_\_\_\_\_

**EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD:**

Tiempo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ evolución: \_\_\_\_\_  
Presencia \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ metástasis: \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_ de diagnóstico \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ metástasis: \_\_\_\_\_  
Número de metástasis: \_\_\_\_\_

**DETERMINACIONES SERICAS DE CA 15.3:**

Determinación sérica de CA 15.3.U/mL \_\_\_\_\_  
Fecha de la determinación: \_\_\_\_\_  
Dx al momento de la determinación: \_\_\_\_\_  
Determinaciones posteriores: U/mL \_\_\_\_\_  
Fechas de las determinaciones: \_\_\_\_\_

**Correlación clínica:**

- 1.- El médico tomo una acción clínica en base al resultado de la prueba (implementó nueva terapéutica, solicito otros estudios, cambió la terapéutica utilizada). \_\_\_\_\_ 2.
- El médico no toma ninguna acción en relación al resultado, justificado en el expediente. \_\_\_\_\_
- 3.- No hay notas al respecto. \_\_\_\_\_

